

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-139127

(43)Date of publication of application : 13.05.1992

(51)Int.Cl.

A61K 31/495
A61K 31/55
// C07D243/08
C07D295/08

(21)Application number : 02-258635

(71)Applicant : MITSUBISHI KASEI CORP

(22)Date of filing : 27.09.1990

(72)Inventor : OKUJIMA HIROMI
NARIMATSU AKIHIRO
KOBAYASHI MAKIO
SATO NAOYA
MORITA MIYUKI

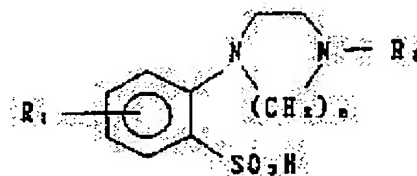
(54) MEDICINE FOR PREVENTING OR TREATING CARDIOPATHY

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide the title medicine free from side effects on the circulatory system, capable of regulating intracellular Ca^{2+} concentration, containing, as active ingredient, an aminobenzenesulfonic acid derivative or its salt.

CONSTITUTION: The objective medicine containing, as active ingredient, an aminobenzenesulfonic acid derivative of the formula [R₁ is H, alkyl, cycloalkyl, haloalkyl, halogen or aryl; R₂ is H or (cyano-, nitro-, alkoxy-, halogen-, alkyl- or amino-substituted) alkyl or aralkyl; (n) is 1-4] or its pharmaceutically permissible salt [e.g. 2-(1-piperazinyl)-5-methylbenzenesulfonate].

The present medicine is useful for the prevention or therapies of stenocardia, cardiac infarction, hypertension, heart failure, arrhythmia, etc., because of its activity for regulating the intracellular Ca^{2+} concentration in the cardiac muscle or vascular smooth muscle.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

BEST AVAILABLE COPY

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑫ 公開特許公報(A) 平4-139127

⑤Int. Cl.⁵A 61 K 31/495
31/55

識別記号

ABS
ABP

庁内整理番号

7252-4C
7252-4C※

⑬公開 平成4年(1992)5月13日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全14頁)

⑭発明の名称 心疾患を予防または治療する薬剤

⑯特 願 平2-258635

⑰出 願 平2(1990)9月27日

⑱発明者 奥 島 弘 己 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成株式会社
総合研究所内

⑲発明者 成 松 明 博 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成株式会社
総合研究所内

⑳発明者 小 林 牧 生 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成株式会社
総合研究所内

㉑発明者 佐 藤 尚 哉 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成株式会社
総合研究所内

㉒出 願 人 三菱化成株式会社 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号

㉓代 理 人 弁理士 長谷川 一 外1名

最終頁に続く

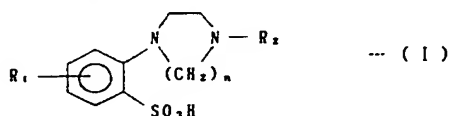
明 細 書

1 発明の名称

心疾患を予防または治療する薬剤

2 特許請求の範囲

(1) 下記一般式(1)



(上記式中、R₁は水素原子、C₁～C₄のアルキル基、C₅～C₇のシクロアルキル基、C₁～C₄のハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子またはC₆～C₁₂のアリール基を表わし、R₂は水素原子、C₁～C₄のアルキル基またはシアノ基、ニトロ基、C₁～C₄のアルコキシ基、ハロゲン原子、C₁～C₄のアルキル基およびアミノ基から選ばれる1つ以上の置換基を有していてもよいC₆～C₁₂のアラルキル基を表わし、nは1～4の整数を表わす。)で示されるアミノベンゼンス

ルホン酸誘導体またはその薬学的に許容し得る塩を有効成分とする心疾患を予防または治療する薬剤。

(2) R₁が水素原子、C₁～C₄のアルキル基、C₅～C₇のシクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子またはフェニル基を表わし、R₂が水素原子、C₁～C₄のアルキル基またはC₁～C₄のアルキル基、C₁～C₄のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいC₆～C₁₂のアラルキル基を表わし、nが2または3を表わすことを特徴とする請求項1記載の薬剤。

3 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、アミノベンゼンスルホン酸誘導体または薬学的に許容される塩を有効成分とする心疾患を予防または治療する薬剤に関する。

(従来の技術および発明が解決しようとする課題)

心筋あるいは、血管平滑筋細胞内へのカルシウムイオン(Ca²⁺)の過蓄積は、心筋障害、心臓

伝導障害異常あるいは血管異常収縮等を招き、循環器系疾患の原因となる (John A. Watts、American Journal of Physiology、第238巻、909～916ページ、1980年; Junichi Azuma、Sulfur Amino Acids、第6巻、179～201ページ、1983年; Gordon L. Todd、Cardiovascular Research、第20巻、645～651ページ、1986年; Hideyuki Ohta et al、Cardiovascular Research、第22巻、407～413ページ、1988年)。又、逆に細胞内 Ca^{2+} が著しく低下すると、心筋あるいは血管の収縮が減少し、機能低下を引き起こす (Adawia a Alousi et al、Cardiovascular Research、第19巻、483～494ページ、1985年)。

従って、これらの細胞内 Ca^{2+} 濃度を調節する薬剤は、循環器系疾患、例えば虚血性心疾患 (心筋梗塞、狭心症等)、心不全、高血圧あるいは不整脈等に対して有用な予防または治療薬となる。

従来、心筋あるいは血管平滑細胞内 Ca^{2+} の過蓄積を抑制する薬剤として、例えば Ca 拮抗薬あ

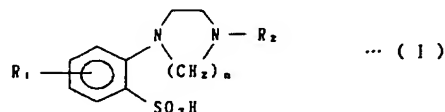
るいは β -受容体遮断薬が知られている。しかしこれらの薬剤はその使用量によっては、 Ca 拮抗剤の場合、細胞内 Ca^{2+} 濃度の低下により、又 β -遮断薬の場合カテコールアミン作用の遮断により、心臓の機能が抑制され、心不全状態をひき起こすことが知られており (上田慶二、総合臨床、36巻、851～854ページ、1987年)、循環器疾患への適用範囲が限られていた。

(課題を解決するための手段)

本発明者らは細胞内 Ca^{2+} 濃度を調節する化合物の探索を行い、鋭意検討した結果、アミノベンゼンスルホン酸誘導体が循環器系への副作用がなく、細胞内 Ca^{2+} 濃度を調節することを見出し、本発明に到達した。

即ち、本発明の要旨は、

下記一般式 (I)



(上記式中、 R_1 は水素原子、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、 $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基、 $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子または $C_6 \sim C_{12}$ のアリール基を表わし、 R_2 は水素原子、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基またはシアノ基、ニトロ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基およびアミノ基から選ばれる1つ以上の置換基を有していてもよい $C_7 \sim C_{12}$ のアラルキル基を表わし、 n は1～4の整数を表わす。) で示されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体またはその薬学的に許容し得る塩を有効成分とする心疾患を予防または治療する薬剤に存する。

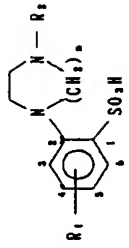
以下、本発明を詳細に説明する。

R_1 としては、水素原子; メチル基、エチル基、 n -プロピル基、 i s-o-プロピル基、 n -ブチル基、 i -ブチル基、 n -ペンチル基、 n -ヘキシル基等の $C_1 \sim C_6$ の直鎖又は分岐鎖アルキル基; シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の $C_3 \sim C_7$ の

シクロアルキル基; トリフルオロメチル基等の $C_1 \sim C_4$ のハロゲン化アルキル基; フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子; またはフェニル基、トリル基、ナフチル基等の $C_6 \sim C_{12}$ のアリール基が挙げられ、 R_2 としては、水素原子; メチル基、エチル基、 n -プロピル基、 i s-o-プロピル基、 n -ブチル基、 i -ブチル基、 n -ペンチル基、 n -ヘキシル基等の $C_1 \sim C_6$ の直鎖または分岐鎖アルキル基; シアノ基、ニトロ基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペントキシ基、ヘキシルオキシ基等の $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、およびアミノ基から選ばれる1つ以上の置換基を有していてもよい $C_7 \sim C_{12}$ のベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基等のアラルキル基が挙げられる。

下記一般式 (I) で表される本発明の具体的な化合物としては、例えば下記表1に記載のものが挙げられる。



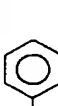
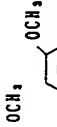

表 1

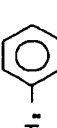

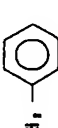


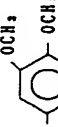
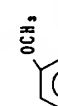
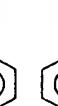
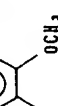

化合物 No.	R ₁ の置 換位置	R ₁	n	R ₂
21	6	-(CH ₂) ₄ CH ₃	2	H
22	-	H	"	-CH ₃
23	3	-CH ₂ CH ₃	"	"
24	"	-(CH ₂) ₄ CH ₃	"	"
25	"	-CH(CH ₃) ₂	"	"
26	"	-(CH ₂) ₄ CH ₃	"	"
27	4	-CH ₃	"	"
28	"	-CH ₂ CH ₃	"	"
29	"	-(CH ₂) ₄ CH ₃	"	"
30	5	-CH ₃	"	"
31	"	-CH ₂ CH ₃	"	"
32	"	-(CH ₂) ₄ CH ₃	"	"


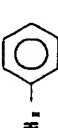

化合物 No.	R ₁ の置 換位置	R ₁	n	R ₂
9	4	-(CH ₂) ₄ CH ₃	2	H
10	"	-CH(CH ₃) ₂	"	"
11	"	-(CH ₂) ₄ CH ₃	"	"
12	5	-CH ₃	"	"
13	"	-CH ₂ CH ₃	"	"
14	"	-(CH ₂) ₄ CH ₃	"	"
15	"	-CH(CH ₃) ₂	"	"
16	"	-(CH ₂) ₄ CH ₃	"	"
17	"	-(CH ₂) ₄ CH ₃	"	"
18	"	-(CH ₂) ₄ CH ₃	"	"
19	6	-CH ₃	"	"
20	"	-CH ₂ CH ₃	"	"




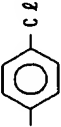
化合物 No.	R ₁ の置 換位置	R ₁	n	R ₂
33	5	-CH(CH ₃) ₂	2	-CH ₃
34	"	-(CH ₂) ₄ CH ₃	"	"
35	"	-(CH ₂) ₄ CH ₃	"	"
36	"	-(CH ₂) ₄ CH ₃	"	"
37	6	-CH ₃	"	"
38	"	-CH ₂ CH ₃	"	"
39	"	-(CH ₂) ₄ CH ₃	"	"
40	"	-CH(CH ₃) ₂	"	"
41	"	-(CH ₂) ₄ CH ₃	"	"
42	3	-(CH ₂) ₄ CH ₃	"	-(CH ₂) ₄ CH ₃
43	4	-(CH ₂) ₄ CH ₃	"	"
44	5	-CH ₃	"	"

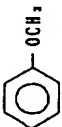
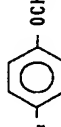
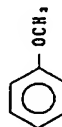
化合物 No.	R ₁ の置 換位置	R ₁	n	R ₂
62	5	$-(CH_2)_5CH_3$	2	$-CH_2-$ 
63	"	$-CH(CH_3)_2$	"	$-CH_2-$ 
64	"	$-CH(CH_3)_2$	"	$-CH_2-$ 
65	4	$-(CH_2)_5CH_3$	"	$-(CH_2)_5-$ 
66	5	$-(CH_2)_5CH_3$	"	$-CH_2-$ 

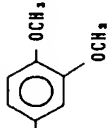

化合物 No.	R ₁ の置 換位置	R ₁	n	R ₂
45	5	$-CH_2CH_3$	2	$-(CH_2)_5CH_3$
46	"	$-(CH_2)_5CH_3$	"	"
47	"	$-CH(CH_3)_2$	"	"
48	"	$-(CH_2)_5CH_3$	"	"
49	"	$-(CH_2)_5CH_3$	"	"
50	-	H	"	"
51	"	"	"	$-CH_2-$ 
52	3	$-CH_3$	"	$-(CH_2)_5-$ 
53	"	$-(CH_2)_5CH_3$	"	$-CH_2-$ 





化合物 No.	R ₁ の置 換位置	R ₁	n	R ₂
67	5	$-CH(CH_2)_2$	2	$-(CH_2)_5-$ 
68	6	$-(CH_2)_5CH_3$	"	$-CH_2-$ 
69	5	"	"	$-CH_2-$ 
70	6	"	"	H_3CO 
71	3	"	"	$-CH_2-$ 






化合物 No.	R ₁ の置 換位置	R ₁	n	R ₂
54	4	$-CH_3$	2	$-(CH_2)_5-$ 
55	"	$-(CH_2)_5CH_3$	"	$-CH_2-$ 
56	5	$-CH_3$	"	"
57	"	$-CH_2CH_3$	"	"
58	"	$-(CH_2)_5CH_3$	"	"
59	"	$-CH(CH_3)_2$	"	"
60	"	$-(CH_2)_5CH_3$	"	"
61	"	$-(CH_2)_5CH_3$	"	$-(CH_2)_5-$ 

化合物 No.	R ₁ の置換位置	R ₁	n	R ₂
72	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-(CH_2)_2-$ 
73	5	"	"	$-CH_2-$ 
74	6	$-CH(CH_3)_2$	"	$-CH_2-$ 
75	3	$-(CH_2)_2CH_3$	"	$-CH_2-$ 
76	4	"	"	"
77	5	"	"	"
78	6	"	"	"

化合物 No.	R ₁ の置換位置	R ₁	n	R ₂
79	3	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$ 
80	4	"	"	"
81	5	"	"	$-(CH_2)_2-$ 
82	6	"	"	$-CH_2-$ 
83	-	H	3	H
84	5	$-CH_3$	"	"
85	"	$-CH_2CH_3$	"	"
86	"	$-(CH_2)_2CH_3$	"	"
87	"	$-CH(CH_3)_2$	"	"

化合物 No.	R ₁ の置換位置	R ₁	n	R ₂
88	5	$-(CH_2)_2CH_3$	3	H
89	"	$-(CH_2)_2CH_3$	"	$-CH_3$
90	"	"	"	
91	"		2	H
92	"	$-F$	"	"
93	"	$-Cl$	"	"
94	"	$-Br$	"	"
95	"	$-CF_3$	"	"

化合物 No.	R ₁ の置換位置	R ₁	n	R ₂
96	5		2	H
97	"		"	"
98	"		"	$-CH_3$
99	"	$-Cl$	"	"
100	"	$-Br$	"	"
101	"	$-CF_3$	"	"
102	"		"	"

化合物 No.	R ₁ の置 換位置	R ₁	n	R ₂
103	5		2	-CH ₃
104				-CH ₂ - 
105		-Cl		
106		-Br		
107		-CF ₃		
108				
109	5			

また上記化合物の薬学的に許容されうる塩類を有効成分とする薬剤も本発明の範囲に包含される。

上記塩類は、アルカリ金属塩あるいはアルカリ土類金属塩のような無毒性の塩であり、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等が挙げられる。アンモニウム塩、低級アルキルアミン（例えば、トリエチルアミン）塩、ヒドロキシ低級アルキルアミン（例えば、2-ヒドロキシエチルアミン、ビス（2-ヒドロキシエチル）アミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンまたはN-メチル-D-グルカミン）塩、シクロアルキルアミン（例えば、ジシクロヘキシルアミン）塩、ベンジルアミン（例えば、N、N-ジベンジルエチレンジアミン）塩およびジベンジルアミン塩のような適切な無毒性のアミン塩も、同様に好ましいものである。

本発明の化合物に含まれる窒素2個を含んだ複素環に着目した場合、好ましい塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、フマル酸

塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、乳酸塩等の無毒性の塩が挙げられる。

その具体的な化合物の1例を、下記表2に示す。



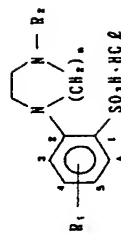
化合物 No.	R ₁ の置 換位置	R ₁	n	R ₂
110	5	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	2	H
111		-CH(CH ₃) ₂		
112				
113				
114		-Cl		
115		-Br		
116		-CF ₃		

表 2



本発明に係わる化合物を心臓血管系用薬剤として用いる場合、常法によりヒトに経口または非経口で適用される。経口投与のための剤形としては、顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤または液剤等が挙げられる。また、非経口投与のための剤形としては、注射剤、座剤、経皮剤等が挙げられる。

上記一般式(1)で示される化合物またはその薬学的に許容されうる塩は、上記剤形中において、固体、もしくは液体の医薬用担体または賦形剤、安定剤、潤滑剤、甘味剤、保存剤、懸濁化剤等の通常用いられる医薬用添加剤とともに含まれており、治療上の有効成分の担体成分に対する含有割合は1重量%~90重量%の範囲が好ましい。

用いられる固体担体の例としては、乳糖、白陶土、ショ糖、結晶セルロース、コーンスターチ、タルク、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、レシチン、塩化ナトリウムなどが挙げられる。液状担体の例とし

ては、シロップ、グリセリン、落花生油、ポリビニルピロリドン、オリーブ油、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、水などが挙げられる。

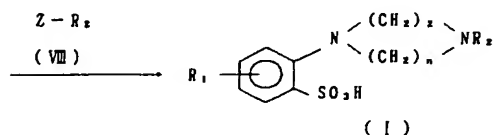
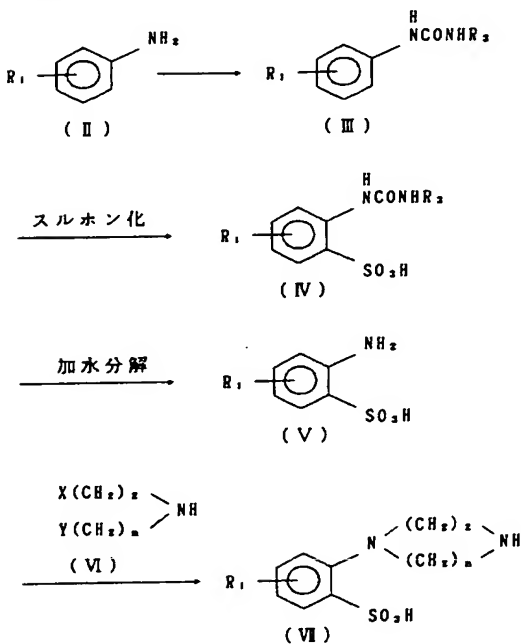
本発明の化合物を経口的に用いる場合は、その使用量は成人に対して、1日0.01mg~1000mgの範囲(好ましくは0.1mg~100mg)にあるが、年齢、性別、病態、症状、同時処理の有無等により、適宜増減することが更に好ましい。また、投与回数は、1日1回または適当な間隔を置いて、1日数回に分けて投与してもよい。

本発明の化合物を注射剤として用いる場合には、成人に対して1回量0.01mg~100mgを連続投与または間欠投与することが好ましい。

次に本発明の化合物の製造方法について説明する。

本発明の化合物は、例えば次のような経路(I)で製造することができる。

<経路(I)>



(上記式中、 R_1 、 R_2 および n は既に定義した通りであり、 R_2 は水素原子または $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ の低級アルキル基を表わし、 X および Y はそれぞれ独立してハロゲン原子を表わし、 Z はハロゲン原子または $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ を表わす。)

上記式(II)で示されるアニリンとイソシアン酸あるいはイソシアン酸の塩、例えばイソシアン酸ナトリウム等を酢酸あるいは酢酸と水の混合溶媒等の極性溶媒中で、0℃~100℃で数分から数時間反応させることにより、またはイソシアン酸エステル、例えばイソシアン酸メチル、イソシアン酸エチル等を酢酸エチル、テトラヒドロフラン、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、トルエン、ヘキサン、ジエチルエーテル、アセトン等の有機

溶媒中、あるいはその混合溶媒中で、0℃～100℃で数分から数時間反応させることにより上記式(Ⅲ)で示される尿素化合物が得られる。

上記反応により得られた尿素化合物(Ⅲ)に濃硫酸、発煙硫酸、無水硫酸あるいはクロルスルホン酸等を-20℃～100℃で数分から数時間反応させることにより、上記式(Ⅳ)で示されるウレイドベンゼンスルホン酸が得られる。

上記反応により得られたウレイドベンゼンスルホン酸(Ⅳ)を塩酸、硫酸あるいは水酸化ナトリウム等の水溶液で数分から数時間、室温～150℃で加水分解することにより、上記式(Ⅴ)で示されるアミノベンゼンスルホン酸が得られる。

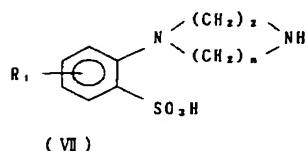
上記反応により得られたアミノベンゼンスルホン酸(Ⅴ)を上記式(Ⅵ)で示されるアミンと、水、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミドあるいはジメチルスルホキシド等の極性溶媒中、50～200℃で数分から数時間加熱することにより、上記式(Ⅶ)で示される環状アミノベンゼンスルホン酸が得られる。この場合、必要ならば

反応中に生成する酸成分を中和するため適量の塩基例えば水酸化ナトリウム、トリエチルアミン等を加えても良い。

上記反応で得られた環状アミノベンゼンスルホン酸(Ⅶ)を上記式(Ⅷ)で示されるハロゲン化合物(式中、Zがハロゲン原子を表す場合)と水、エタノールあるいはN,N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中、室温～150℃で数分から数時間加熱することにより、上記式(Ⅰ)で示される本発明の化合物であるアミノベンゼンスルホン酸が得られる。

また、上記式(Ⅶ)で示される化合物が、アル

デヒド化合物(式中、Zが $\text{O}=\text{C}-\text{H}$ を表す場合)のときは、該アルデヒド化合物と上記反応で得られた環状アミノベンゼンスルホン酸(Ⅶ)をメタノール、エタノール、酢酸、ジメチルホルムアミド、水等の極性溶媒中でパラジウム等の触媒存在下、常法により水素添加して、還元的アミノ化反応を行うか、あるいは上記アルデヒド化合物(Ⅷ)と



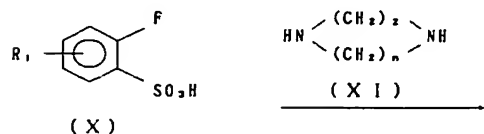
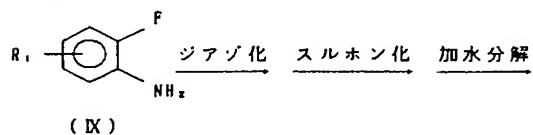
上記式(Ⅸ)で示されるo-フルオロアニリンを亜硝酸ナトリウム等の亜硝酸塩と塩酸、硫酸等の酸中で、-20～10℃でジアゾ化し、続いて酢酸、ジオキサン等の極性溶媒中、二酸化イオウと-20～40℃で反応させて、スルホニルクロリドとし、これらを水、エタノール、メタノールあるいはそれらの混合溶媒中で水酸化ナトリウム等の強アルカリ存在下、加水分解することにより上記式(Ⅹ)で示されるo-フルオロスルホン酸が得られる。

この反応で得られたo-フルオロスルホン酸(Ⅹ)をN,N-ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中あるいは無溶媒で上記式(ⅩI)で示される環状ジアミンと、場合によっては銅粉、ヨウ化銅等の触媒の存在下、50～200℃で数時間か

上記アミノベンゼンスルホン酸(Ⅶ)を上記極性溶媒中でシアノホウ素化水素ナトリウム等の還元剤を添加し、0～100℃で数分間～数時間反応させ、還元的アミノ化反応を行うことによっても本発明の化合物であるアミノベンゼンスルホン酸(Ⅰ)が得られる。

又、上記式(Ⅶ)で示される環状アミノベンゼンスルホン酸は下記経路(2)によっても製造することができる。

<経路(2)>



ら数十時間加熱することにより、上記式 (VII) で示される環状アミノベンゼンスルホン酸が得られる。

(実施例)

以下、合成例および実施例により本発明を更に具体的に説明するが、本発明は、その要旨を超えない限り、以下の合成例および実施例によって限定されるものではない。又、合成例および実施例中の化合物Noは前記表1または表2中の化合物Noに対応する。

参考例1

2-アミノ-5-n-プロピルベンゼンスルホン酸の合成

パラ-n-プロピルアニリン 31.4 g を酢酸 116 ml、および水 232 ml に溶解しイソシアン酸ナトリウム 130 g と水 900 ml からなる混合溶液 200 ml に上記溶液を滴下した後、氷浴中で 30 分間攪拌し、析出した結晶を濾取、水洗後、乾燥して 38.88 g の 4-n-プロピルフェニルウレアを得た。この 4-n-プロピルフェニルウレ

アを 20% 発煙硫酸 107.6 ml に少しずつ添加した後 60℃ で 2 時間反応させ、氷浴にて冷却下、水約 400 ml を加え、4 時間加熱還流し、冷却して析出してくる結晶を濾取、水洗後、乾燥して下記物性の上記目的物 30.09 g (収率 64.1%) を得た。融点: 261.7 ~ 262.3℃

アを 20% 発煙硫酸 107.6 ml に少しずつ添加した後 60℃ で 2 時間反応させ、氷浴にて冷却下、水約 400 ml を加え、4 時間加熱還流し、冷却して析出してくる結晶を濾取、水洗後、乾燥して下記物性の上記目的物 30.09 g (収率 64.1%) を得た。融点: 261.7 ~ 262.3℃

参考例2

2-フルオロ-5-n-プロピルベンゼンスルホン酸の合成

2-フルオロ-5-n-プロピルアニリン 12.53 g を濃硫酸 73 ml 及び水 120 ml の混合溶液に溶解し、-10℃ に冷却し、この中に亜硝酸ナトリウム 6.15 g を水 15 ml に溶かした亜硝酸ナトリウム水溶液を -5℃ 以下で滴下後、25 分間この温度で攪拌し、ジアゾニウム塩溶液を調整した。このジアゾニウム塩溶液を、2 酸化イオウ飽和酢酸 120 ml と塩化銅 2.92 ml を水 20 ml に溶解した混合溶液の中に、温度 -20℃ で滴下し、-10℃ で 30 分間さらに 0℃ で 1 時間攪拌した後、分離してきた油状物質を酢酸エチルで抽出し

媒; クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 100: 100: 3)、下記物性の上記目的物 0.67 g (収率 65.0%) を得た。

融点: 271℃ (分解)

同様の方法にて化合物No 95 を得た (収率 33.7%)

融点: 300℃ 以上

合成例2

2-(1-ピペラジニル)-5-n-プロピルベンゼンスルホン酸の合成 (化合物No 14)

水 500 ml に 2-アミノ-5-n-プロピルベンゼンスルホン酸 50.0 g 及び炭酸ナトリウム 6.28 g を加え、加熱溶解した。この溶液にビス(2-クロロエチル)アミン塩酸塩 88.13 g を加えた後、3 時間加熱還流した。この反応溶液に炭酸ナトリウム 26.25 g を 63 ml の水に懸濁した液を更に加え、12 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、メチルアルコールで抽出し、メチルアルコールを減圧濃縮後、その残渣に水 200 ml を加え、炭酸ナトリウムで pH を約 8.0 に調整し

た。この抽出液から酢酸エチルを減圧留去した残渣に 2 規定の水酸化ナトリウム 90 ml およびジオキサン 200 ml を加え、100℃ で 5 分間加熱後、酢酸にて中和し、反応生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (展開溶媒: クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 500: 50: 6)、上記目的物 7.13 g (収率 39.9%) をペースト状として得た。

合成例1

2-(1-ピペラジニル)-5-メチルベンゼンスルホン酸の合成 (化合物No 12)

2-フルオロ-5-メチルベンゼンスルホン酸 0.76 g とピペラジン 3.44 g をヨウ化銅 0.76 g および銅粉 0.26 g の共存下で、封管中 160℃ で 8 時間反応させた後、反応生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (展開溶

たのち、クロロホルム 500 ml を加え、攪拌した。
析出した結晶を濾過し、クロロホルムで洗浄し、
乾燥させて、上記目的物 44.83 g (収率 67.9
%) を得た。

融点: 286℃ (分解)

同様の方法で以下の化合物を得た。

化合物No	収率 (%)	融点 (°C)
91	27.6	290 (分解)
93	50.7	230 (分解)
94	18.7	270 (分解)

合成例 3

2-(1-ビベラジニル)-5-n-プロピル
ベンゼンスルホン酸塩酸塩の合成 (化合物No 1
10)

2-(1-ビベラジニル)-5-n-プロピル
ベンゼンスルホン酸 50.0 g をエチルアルコール
200 ml 及び 1 規定の塩酸 185 ml の混合溶液に
加え、加熱溶解した後、減圧濃縮し、析出した結
晶をアセトン洗浄し、乾燥することにより、上記
目的物 51.46 g (収率 95.4%) を得た。

ベラジニル)-5-n-プロピルベンゼンスルホ
ン酸 0.40 g と、2, 3, 4-トリメトキシベンズ
アルデヒド 0.58 g を加え、室温で、2 時間反応
させ、食塩水およびテトラヒドロフランを加え、
有機層を抽出し、この抽出液からテトラヒドロフ
ランを減圧留去後、残査をシリカゲルカラムクロ
マトグラフィーにて精製し (展開溶媒: クロロホ
ルム: メタノール: 酢酸 = 500:100:6)、
下記物性の上記目的物 0.39 g (収率 58.5%)
をガラス状固体として得た。

融点: 175~180℃ (分解)

NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.870
(t, 3H, J=7.4 Hz)、1.529 (m, 2
H)、2.458 (t, 2H, J=7.8 Hz)、2.
637 (broad m, 4H)、3.090 (b
road m, 4H)、3.601 (broad
s, 2H)、3.752 (s, 3H)、3.788
(s, 3H)、3.817 (s, 3H)、6.795
(d, 1H, J=8.7 Hz)、6.909 (d, 1
H, J=8 Hz)、7.050 (d, 2H, J=8.

融点: 275℃ (分解)

同様に以下化合物を得た。

化合物No	融点 (°C)
111	220 (分解)
112	225 (分解)

合成例 4

2-(1-ホモビベラジニル)-5-n-プロ
ピルベンゼンスルホン酸の合成 (化合物No 86)

合成例 2 と同様の方法により、2-フルオロ-
5-n-プロピルベンゼンスルホン酸 0.61 g と
ホモビベラジン 2.80 g から、下記物性の上記目
的物 0.31 g (収率 37.2%) を得た。

融点: 205~210℃ (分解)

合成例 5

2-(4-(2, 3, 4-トリメトキシベンジ
ル)-1-ビベラジニル)-5-n-プロピル
ベンゼンスルホン酸の合成 (化合物No 69)

0.10 g のシアノホウ素化水素ナトリウムを 2
ml のメタノール溶液に溶解し、これに塩化亜鉛 0.
10 g を加えて 5 分間攪拌した後、2-(1-ビ

7 Hz)、7.638 (d, 1H, J=2.0 Hz)

同様の方法により、化合物No 66 をガラス状固
体として得た (収率 91.1%)。

実施例

合成例で得られたアミノベンゼンスルホン酸誘
導体の心疾患に対する薬剤としての有用性を示す
薬理試験および急性毒性試験について、以下に示
す。

1. モルモット摘出乳頭筋を用いる方法

本発明の化合物の薬理活性である細胞内 Ca²⁺
の過蓄積の抑制の程度を評価するために、本発明
の化合物によるイソプロテレノール作用の抑制を
測定した。

すなわち、イソプロテレノールは心筋細胞内へ
Ca²⁺を過剰に流入させることにより Ca²⁺の過
蓄積を起こすことが知られているので (Flec
kenstein A, Janke J, D
oring H, Leder O; Recen
t advances in Studies
on cardiac structure a

nd metabolism, myocardial biology, Vol. 4, 563-580, 1974)、イソプロテレノールの作用を抑制する化合物は細胞内 Ca^{2+} 過蓄積を抑制するといえる。

<方法>

雄性ハートレイ系モルモット（体重250～350g）より摘出した右心室乳頭筋を栄養液（クレブスーヘンゼライト液）を滴した臓器浴中に懸垂した。栄養液の温度は32℃に保ち、95%酸素と5%二酸化炭素の混合ガスを通気した。乳頭筋には、約0.5gの静止張力をかけ白金電極を介して持続1ミリ秒、頻度1ヘルツ、閾値より15%高い電圧の矩形波により電気刺激した。乳頭筋の収縮力は、張力トランスジューサーを介して測定し、ポリグラフにて記録した。約90分間標本を安定させた後、収縮が100%以上増加する様に臓器浴中にイソプロテレノール（ 10^{-8} ～ 10^{-7} M）を加え最大反応が得られた時点に本発明の化合物を同様に臓器浴に加え、イソプロテレ

ノールによる収縮増加が何%抑制されるかを測定することにより、その抑制率を求めた。

<結果>

各化合物の抑制率を下記表3に示す。

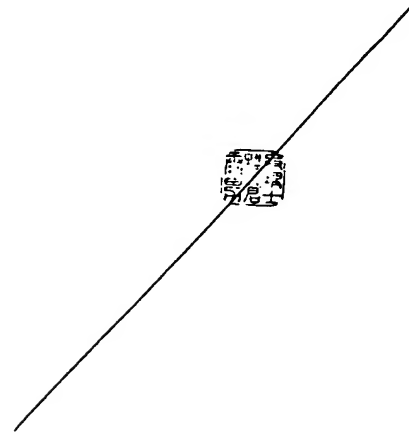


表 3

化合物 No	抑 制 率 (%)		
	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶
1 2	—	—	18.5
1 4	10.4	19.2	—
6 6	—	—	52.4
6 9	—	—	21.4
9 1	—	—	17.2
9 3	—	—	28.0
9 4	—	—	18.5
1 1 0	12.5	18.2	42.9
1 1 1	—	—	27.5

上記表3によれば本発明の薬剤はイソプロテレノールによる心筋収縮を抑制しているため、イソプロテレノールの作用を抑制することが明らかであり、従って本発明の薬剤は Ca^{2+} の細胞内への過蓄積を抑制することがわかる。

2. 虚血心筋保護作用

心筋が虚血状態に陥ると、 Ca^{2+} が心筋細胞へ大過剰に流入し、その結果、静止張力は上昇し、また、心筋収縮機能が著しく低下するが、虚血心筋保護作用をもつ薬物によりこれらの障害が軽減されることが報告されている（Araki, H. & Lefer, A.M.: Role of prostacyclin in the preservation of ischemic myocardial tissue in the perfused cat heart. Circ. Res., 47: 757-763, 1980）。

そこで、本発明の薬剤の虚血心筋保護作用を評価するために、ラット摘出心臓を用いた心筋虚血モデルで心筋障害の指標である2つのパラメーター（静止張力の上昇、収縮張力の低下）に対する作用を検討した。以下その方法と結果を示す。

<方 法>

雄性ウイスター系ラット（250～350g）

表 4

化合物No.	濃 度 (M)	静止張力上昇 (g)	収 縮 力 (%)
対 照		0.72	32.5
69	10^{-5}	0.25	58.4
110	10^{-7}	0.48	32.2
	10^{-6}	0.33	65.4
	10^{-5}	0.09	77.0

より心臓を摘出し、ランゲンドルフ法に従いクレブスーヘンゼライト液（37℃、95%O₂、5%CO₂を通気）で灌流した。心尖部につけた糸を張力トランスデューサーに接続し、1.5gの静止張力をかけて収縮張力を測定した。1時間の安定化後、灌流圧を80cm水柱圧から12cm水柱圧に低下させることにより虚血状態を誘発し、又、灌流圧の低下と同時に、各濃度の本発明の薬剤を灌流液に注入し、90分間低圧による灌流を続けた。90分後、本発明の薬剤の注入を止め、元の灌流圧で再灌流した。再灌流直前の静止張力の上昇(g)と再灌流30分後の収縮張力(%)（虚血誘発前の収縮力を100%として規格化）を測定した。

<結 果>

結果を下記表4に示す。

上記表4によれば、本発明の薬剤は虚血状態による静止張力の上昇を抑制し、又、虚血状態により引き起こされる心筋障害に伴い心筋収縮力が低下することを防いでいる。

従って本発明の薬剤は虚血状態にある心筋に対して保護作用を有することが明らかである。

3. 心不全モデルにおける効果

高用量のβ遮断薬を投与して細胞内Ca²⁺を減少させることにより心機能が低下したイヌを用いて、本発明の薬剤の心不全改善作用を検討した。

以下にその方法と結果を示す。

<方法>

雑犬を30mg/kg（静注）のペントバルビタールで麻酔し、人工呼吸を行った。左開胸後、電磁血流計に接続した血流測定プローブを大動脈基始部に装着し、心拍出量を測定した。左頸動脈より左心室にカテ先マノメーターを挿入し、左心室内圧を測定し、それにより電氣的に左心室内圧の変化率(dP/dt)を測定した。動物が安定した後、成松らの方法に従い(Arzneimittel Forschung 37(1), 398-406, 1987)、β遮断薬であるプロプラノロール1.5mg/kgを静脈内投与し、引き続いて0.09mg/kg/minの割合でプロプラノロールの静脈内投与を続け、左室不全を惹起した。プロプラノロールの投与を開始してから30分後に本発明の薬剤を静脈内投与し、45分間観察を行った。

なお、対照として本発明の薬剤の代わりに生理食塩水を投与した系を用いた。

<結果>

左心室の収縮力を表す指標としてdP/dt_{max}を用い、試験開始前の左心室dP/dt_{max}を100としたときのプロプラノロール投与後、および本発明の薬剤もしくは生理食塩水投与45分後の値を下記表5に示す。

表 5

化合物No	投与 (mg/kg)	dP/dt max (左心室収縮力)		
		試験前値	プロプラノロール 投与後	薬物投与45分後
		100	58.4±3.6	50.6±5.7
対照 (N=5)		100	58.4±3.6	50.6±5.7
110 (N=5)	1	100	59.6±4.1	76.0±3.3 (P<0.01)

上記表5によれば、本発明の薬剤はプロプラノロールにより細胞内Ca²⁺が著しく減少したことにより低下した左心室収縮力を上昇させているため、本発明の薬剤が心不全の改善作用を有することがわかる。

4. 急性毒性

本発明化合物のうち、No110の化合物についてマウスにおける急性毒性を検討した。

<方法>

雄性マウス(18~25g)に化合物No110の生理的食塩水(0.9%塩化ナトリウム)を投与し、50%致死量LD₅₀を算出した。投与経路は尾静脈内投与(LD₅₀算出はup and down法によるもの)、並びに、経口投与(LD₅₀算出はprobit法によるもの)の2経路とした。

<結果>

結果を下記表6に示す。

表 6

	静脈内投与	経口投与
LD ₅₀ (mg/kg)	63	2800

(発明の効果)

本発明の薬剤は、心筋または血管平滑筋の細胞内Ca²⁺濃度を調節する作用を有するので、各種の循環器系疾患、例えば狭心症、心筋梗塞、高血圧、心不全あるいは不整脈等の予防または治療に有用である。

出願人 三菱化成株式会社
代理人 弁理士 長谷川 一
(ほか1名)

第 1 頁の続き

⑤Int. Cl.⁵

// C 07 D 243/08
295/08

識別記号

A

庁内整理番号

7180-4C
6701-4C

⑫発 明 者 森 田 深 雪

神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成株式会社
総合研究所内

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.